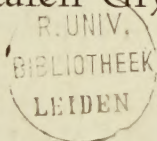


Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. E. Müller

Untersuchungen
über den Glykogengehalt foetaler und
frühkindlicher Organe und ihre Bedeutung
für die Beurteilung
der foetalen Glykogenose



INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt
von Peter Larm
aus Hawaii

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen

Dekan: Professor Dr. med. F. Heim
Referent: Professor Dr. med. E. Müller
Tag der mündlichen Prüfung: 14. 8. 58

I. Einleitung

Seit dem ersten Bericht von von GIERKE über ein im Alter von 8 Jahren verstorbenes Mädchen, bei dem seit dem 3. Lebensjahr eine Lebervergrößerung unklarer Natur bestanden hatte und bei dem die Leichenöffnung eine durch massive Glykogenspeicherung bedingte enorme Vergrößerung von Leber und Nieren ergab, sind in der Literatur zahlreiche weitere Fälle dieser von von GIERKE zunächst als Hepato-Nephromegalia glycogenica, später als Glykogenspeicherkkrankheit bezeichneten Erkrankung mitgeteilt worden. Nach GRAFE betrug die Zahl der autopsisch oder klinisch gesicherten Beobachtungen bis 1953 ungefähr 100. Fast in allen diesen Fällen handelte es sich um kindliche Individuen mit mehr oder minder langer Krankheitsdauer, wobei die überwiegende Mehrzahl der Fälle mit tödlichem Ausgang interkurrenten Infektionen zum Opfer gefallen war. Durch die pathologisch-anatomisch gesicherten Fälle ließ sich der Nachweis führen, daß außer Leber und Nieren vor allem noch Herz und Skelettmuskulatur von den Glykogenablagerungen betroffen sein können. Nach dem unterschiedlichen Befall der einzelnen Organe hat SIEGMUND eine Einteilung der Fälle von Glykogenspeicherkkrankheiten in 5 Gruppen vorgeschlagen. In die erste Gruppe reiht er die Fälle mit Leber- und Nierenbeteiligung (bei kleinen Nebennieren) ein. Der zweiten Gruppe ordnet er Fälle mit hochgradiger Glykogenspeicherung in Herz- und Skelettmuskulatur bei gleich starken Leber- und geringen Nierenveränderungen zu. Zur dritten Gruppe zählt er Fälle mit starker Glykogenablagerung im Herzmuskel bei geringer Leberbeteiligung (nur bei Säuglingen vorkommend). Die vierte Gruppe ist nach SIEGMUND durch eine bevorzugte Glykogenspeicherung in der peripheren Muskulatur, in Zunge, Herz- und glatter Muskulatur bei fehlender Leberbeteiligung gekennzeichnet. Die fünfte Gruppe beansprucht nach SIEGMUND eine gewisse Sonderstellung, und zwar deswegen, als es sich hierbei um nicht ganz ausgetragene Früh- oder Neugeborene mit dem Krankheitsbild der foetalen Erythroblastose handelt, einer Krankheit, die, wie heute bekannt ist, meist durch eine Rh-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind bedingt ist. In den wenigen bisher bekannt gewordenen Fällen (LIEBEGOTT, BRUNCK) war die foetale Erythroblastose mit einer hochgradigen Glykogenspeicherung in der Leber sowie mit unterschiedlich starken Glykogenablagerungen in Herz- und Skelettmuskulatur sowie in den Nieren vergesellschaftet. Ferner

fand sich in diesen Fällen eine ausgesprochene Hyperplasie der LANGERHANSschen Insel des Pankreas, im Falle von BRUNCK mit einer deutlichen Vermehrung der Beta-Zellen. Während es sich in den beiden Fällen von LIEBEGOTT um im 8. Monat kurz vor der Geburt abgestorbene Foeten handelte, betraf die Beobachtung BRUNCKs ein 8 Tage nach der termingerecht erfolgten Geburt verstorbene Mädchen. In allen drei Fällen war die Diagnose mit Hilfe der BESTschen Carminfärbung nach Fixierung der Organe in Alkohol gestellt worden.

Zwei diesen Beobachtungen weitgehend gleichartige Fälle konnten vor kurzem innerhalb eines Zeitraumes von $1\frac{1}{2}$ Jahr im Pathologischen Institut der Universität Erlangen festgestellt werden. In beiden Fällen ergab die Untersuchung mit der BESTschen Carminmethode eine hochgradige Glykogenspeicherung in der Leber, ausgeprägte Glykogenablagerungen in Herz- und Skelettmuskulatur sowie geringgradige Glykogenablagerungen in den Epithelien der Sammelröhren der Nieren. Literaturnachforschungen hinsichtlich der diagnostischen Verwertbarkeit dieser Glykogenanhäufungen in den erwähnten Organen ergaben nun, daß sichere Angaben über den Glykogenegehalt foetaler und frühkindlicher Organe nicht nur oft fehlen, es mußte sogar die Feststellung getroffen werden, daß die wenigen vorliegenden Angaben sich teilweise erheblich widersprechen. So soll beispielsweise die Leber des Embryo nach KETTLER glykogenfrei sein; dem stehen die Angaben von Claude BERNARD gegenüber, wonach Glykogen im embryonalen Gewebe stellenweise in erheblicher Menge angehäuft sein kann und sich insbesondere in der embryonalen menschlichen Leber sowie in der embryonalen Herz- und Skelettmuskulatur bis kurz vor der Geburt reichlich finden soll. Da nach SIEGMUND dieses embryonal gespeicherte Glykogen sich darüber hinaus ebenso wie bei der Glykogenspeicherkkrankheit an der Leiche durch verzögerten postmortalen autolytischen Abbau zu erkennen gibt, mußte der in beiden Fällen geführte Glykogenachweis in den betroffenen Organen (vor allem Leber, Herz, Skelettmuskulatur) erheblichen Zweifeln hinsichtlich seiner einwandfreien diagnostischen Verwertbarkeit begegnen, zumal es sich bei beiden Kindern um nur wenige Stunden alt gewordene Frühgeburten handelte. Aus diesem Grunde mußte es — entsprechend der alten Forderung RÖSSLE's, den subjektiven Eindruck von Einzelbefunden durch systematische Vergleichsuntersuchungen

weitgehend zu objektivieren — naheliegen, durch Kontrolluntersuchungen an einem größeren Obduktionsgut Aussagen über den Glykogengehalt foetaler und frühkindlicher Organe zu erhalten.

In der vorliegenden Arbeit soll nun über diese Untersuchungen berichtet werden. Den Untersuchungsergebnissen vorangestellt werden soll zunächst eine Schilderung der beiden erwähnten Fälle¹ mit Glykogenspeicherung bei foetaler Erythroblastose.

II. Untersuchungsbefunde von zwei Fällen foetaler Glykogenose

Fall 1 (männlich):

Entbindung am 29.12.1957 aus 1. Hinterhauptslage. Geburtsgewicht 2670 g, Länge des Kindes 47 cm. Errechneter Geburtstermin 22.1.58.

4. Kind. Vorausgehende Geburten der Mutter 1949, 1951, 1953. 1. Kind normal geboren, lebt. 2. Kind normal geboren, kurz nach der Geburt an Gelbsucht gestorben. 3. Kind normal geboren, lebt; kurz nach der Geburt Gelbsucht und $1\frac{1}{2}$ jähriger Aufenthalt in der Universitätskinderklinik Erlangen wegen Rh-Störung, Dyspepsie, Varicellen und Furunkulose. Aus dem klinischen Befund des kurz nach der Geburt in der Universitätsfrauenklinik Erlangen aufgenommenen 4. Kindes: Leber und Milz tastbar vergrößert, Hb 108%, Ery 5,46 Mill., Erythroblasten 60 Zellen auf 100 Leukozyten, Bilirubin 4,3 mg%, direkter COOMBS-Test 3-fach positiv. Blutformel: Mutter - B rh negativ; Kind - O Rh positiv; Vater - O Rh positiv. Bei der Mutter Rh-Antikörper vom Typ Anti-D mit einem Titer von 1 : 128.

Trotz Austauschtransfusion Tod des Kindes 3 Stunden und 20 Minuten post partum. Klinische Diagnose: Frühgeburt, foetale Erythroblastose.

Sektionsbefund (33 Stunden post mortem): 47 cm langes und 2440 g schweres männliches Neugeborenes mit vorhandenen Reifezeichen. Kein Anhalt für Hydrops der Haut und der Körperhöhlen. Deutliche Schwellung von Leber und Milz. Ausgeprägte Lipoidspeicherung in der Nebennierenrinde. Allgemeiner Ikterus.

Histologische Befunde: Leber: Multiple Blutbildungsherde mit deutlichem Vorherrschen von Erythroblasten intrakapillär und innerhalb der Periportalfelder. Erheblicher Ikterus mit zahlreichen Gallethromben in Gallenkapillaren und Gallengängen. Geringgradige diffuse Parenchymverfettung

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichten bin ich Herrn Prof. Dr. A. Windorfer, Direktor der Universitätskinderklinik Erlangen, sowie Herrn Prof. Dr. R. Dyroff, Direktor der Universitätsfrauenklinik Erlangen zu bestem Dank verpflichtet.

in kleintropfiger Form. Mäßig starke Hämosiderose. Bei Glykogenfärbung nach BEST massive Ablagerung eines carminroten körnigen und scholligen Materials in nahezu sämtlichen Epithelien ohne Bevorzugung bestimmter Läppchenabschnitte.

Milz: Zahlreiche erythroblastische Blutbildungsherde in der roten Pulpa. Knochenmark (Wirbel und Femurmark): Sehr zellreiches Mark mit multiplen erythroblastischen Blutbildungsherden.

Herz: Geringgradige staubförmige Muskelfaserverfettung in diffuser Form. Bei Glykogenfärbung nach BEST erhebliche Glykogenablagerungen innerhalb der Muskelfasern und des Interstitiums, am stärksten in den endokardnahen und subepikardialen Muskelschichten.

Nieren: Mäßig starke Eiweißnephrose und erhebliche Ausscheidungshämosiderose der Hauptstückepithelien. Bei Glykogenfärbung nach BEST reichlich Glykogenanhäufungen elektiv in den Epithelien der Markkanälchen.

Nebennieren: Starke Lipoidspeicherung in der Zona reticularis bei nur sehr geringgradigem Lipoidgehalt der übrigen Rindenschichten. Bei Glykogenfärbung nach BEST keine Glykogenablagerungen nachweisbar.

Pankreas: Zahlreiche außerordentlich dichtliegende Inseln mit starker Vermehrung der Inselzellen, diese selbst unauffällig. Am exkretorischen Parenchym keine Veränderungen faßbar. Bei Glykogenfärbung nach BEST vereinzelt Glykogenkörnchen in den Läppchenepithelien.

Gehirn: Kein Anhalt für Sauerstoffmangelschädigung der Nervenzellen der O₂-manglempfindlichen Kerngebiete, keine Glykogenablagerungen.

Anatomische Diagnose: Foetale Erythroblastose mit vorherrschend erythroblastischen Knochenmark sowie multiplen erythroblastischen Blutbildungsherden in Leber und Milz. Ikterus und Hämosiderose der Leber. Extreme Lipoidspeicherung in der Zona reticularis der Nebennierenrinde. Kein Kernikterus. Massive Glykogenspeicherung in der Leber, in Herz- und Skelettmuskulatur sowie elektiv in den Sammelröhrenepithelien der Nieren. Inselhyperplasie des Pankreas. Hauptleiden und Todesursache: von GIERKEsche Glykogenose bei foetaler Erythroblastose.

Fall 2 (weiblich)

Entbindung am 14. 6. 58 um 19.00 Uhr. 4. Kind. 1. Kind nach normaler Schwangerschaft totgeboren. 2. Kind nach normaler Schwangerschaft normal geboren und gesund. 3. Kind nach dem 6. Schwangerschaftsmonat totgeboren. Entbindung des 4. Kindes im 8. Schwangerschaftsmonat

durch Kaiserschnitt wegen Placenta praevia. Geburtsgewicht 2150 g, Länge 42 cm. Klinikaufnahme 3 Stunden post partum. Klinischer Befund: anämisches und apathisches Neugeborenes, Hb 33%, Ery 1,96 Mill., im Differentialblutbild 62% Erythro- und Myeloblasten auf 100 Leukozyten. Kurz nach Klinikaufnahme Auftreten eines starken Ikterus. Wegen Verdacht auf foetale Erythroblastose Vornahme einer Austauschtransfusion. Zu Beginn derselben Exitus, etwa 6 Stunden post partum. *Sektionsbefund* (33 Stunden post mortem): 45 cm langes und 2100g schweres weibliches Neugeborenes, Reifezeichen vorhanden. Ikterus der Haut und Skleren. Kein Hydrops der Haut und Körperhöhlen. Deutliche Schwellung von Leber und Milz. Allseits beatmete Lungen. Regelrecht entwickeltes Gehirn. Kein Anhalt für Kernikterus.

Histologische Befunde: Leber: Bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung massenhaft überwiegend großzellige, erythro- und myeloblastische Blutbildungsherde in den Kapillaren. Epithelien meist verwaschen gezeichnet und mit reichlich Gallepigment beladen. Zusätzlich zahlreiche intrakapilläre Gallenthromben. Periportale Felder schmal und von erythroblastischen Blutbildungsherden durchsetzt. Bei Glykogenfärbung nach BEST massive diffuse Ablagerung körniger und scholliger carminroter Substanzen, vorwiegend innerhalb der Epithelien, gelegentlich auch in Blutbildungszellen.

Milz: Follikel klein und weit auseinandergedrängt. Rote Pulpa hochgradig verbreitert, blutreich und von zahlreichen dicht beieinander liegenden erythroblastischen Blutbildungsherden durchsetzt. Retikuläre Zellelemente leicht geschwollen und gelegentlich mit Hämosiderin beladen.

Lunge: Außer erheblicher kapillärer Blutfülle und einzelnen hyalinen membranartigen Gebilden in den Alveolen keine krankhaften Veränderungen.

Herz: Bei Glykogenfärbung nach BEST erhebliche Ablagerung körniger und scholliger carminroter Substanzen in nahezu sämtlichen Muskelfasern sowie in den Interstitien, am stärksten in den inneren Muskelschichten. Sonst keine krankhaften Veränderungen.

Nieren: Bei Glykogenfärbung nach BEST in den Epithelien der Sammelröhren reichlich fein- bis grobkörnige carminrote Substanzen, Epithelien sonst selbst unauffällig. Auch an den übrigen Strukturen kein krankhafter Befund.

Pankreas: Ausgeprägte Vergrößerung und Vermehrung der LANGERHANSschen Inseln mit zahlenmäßiger Zunahme der Inselzellen. Am exkretorischen Parenchym keine eindeutig faßbaren Veränderungen.

Skelettmuskulatur (*Musculus psoas*): Gleichmäßig starke Anhäufung körnigen und scholligen Glykogens in den Muskelfasern und Interstitien.

Anatomische Diagnose: Foetale Erythroblastose mit zahlreichen erythroblastischen Blutbildungsherden in Leber und Milz und hochgradigem allgemeinen Ikterus. Kein Kernikterus. Unauffällige Nebennieren. Ausgeprägte diffuse Glykogenspeicherung in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur, mäßig starke Glykogenablagerungen in den Markkanälchenepithelien der Nieren. Hyperplasie der LANGERHANSschen Inseln des Pankreas. Hauptleiden und Todesursache: von GIERKEsche Glykogenose bei foetaler Erythroblastose.

Überblickt man die erhobenen Befunde beider Fälle, so muß zweifellos die hochgradige Glykogenspeicherung in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur sowie die wesentlich geringgradigere Glykogenspeicherung in den Sammelröhrenepithelien der Nieren in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt werden. Können diese Glykogenspeicherungen als krankhaft angesehen und als charakteristisch für die von GIERKEsche Glykogenose bezeichnet werden? Hält man sich an die Beobachtungen von LIEBEGOTT und BRUNCK, so muß diese Frage zweifellos bejaht werden. Wie bei den Fällen dieser Autoren steht die hochgradige Glykogenspeicherung in der Leber im Vordergrund. In gleicher Weise ist auch die Herzmuskulatur betroffen. Die ebenfalls in hohem Grade beteiligte Skelettmuskulatur ist in den Fällen von LIEBEGOTT und BRUNCK nicht untersucht worden, sodaß ein Vergleich nicht möglich ist. Des weiteren ergibt sich Übereinstimmung mit den Fällen LIEBEGOTT und BRUNCK hinsichtlich der Glykogenspeicherung in den Nieren, die elektiv in den Epithelien der Sammelröhren ausgeprägt ist, während die Haupt- und Schaltstückepithelien frei von Glykogen sind. Ferner müssen noch die übereinstimmenden Pankreasbefunde erwähnt werden, nämlich die auffallende Hyperplasie des Inselapparates, wie sie von LIEBEGOTT und BRUNCK besonders betont wurde.² Schließlich ist noch darauf zu verweisen, daß

² Orientierende Kontrolluntersuchungen an insgesamt 26 Bauchspeicheldrüsen von foetalen und frühkindlichen Individuen ergaben indes, daß gleichartige Inselhyperplasien auch in Fällen nachzuweisen waren, bei denen eine Glykogenspeicherung oder eine foetale Erythroblastose nicht vorlagen. Auf Grund dieser Untersuchungen kann daher der Ansicht von LIEBEGOTT und BRUNCK, daß die Glykogenspeicherung in den Organen der von ihnen als von GIERKEsche Glykogenose aufgefaßten Fälle Ausdruck eines Hyperinsulismus sein soll, nicht zugestimmt

in beiden Fällen ebenso wie bei den Beobachtungen von LIEBEGOTT und BRUNCK eine foetale Erythroblastose vorliegt, bei dem ersten der beiden Fälle mit Sicherheit durch eine Rh-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind hervorgerufen. Es liegt aus diesem Grunde nahe, diese beiden Fälle den Beobachtungen von LIEBEGOTT und BRUNCK an die Seite zu stellen und als foetale Glykogenosen (BRUNCK) bei foetaler Erythroblastose einzustufen. Indes lassen sich bei unvoreingenommener Betrachtung Bedenken gegen diese Auffassung nicht von der Hand weisen. Sie müssen vor allem deswegen als zu Recht bestehend angesehen werden, als sichere und übereinstimmende Angaben über den Glykogengehalt foetaler und frühkindlicher Organe nicht existieren. Wie bereits einleitend erwähnt, gehen die Ansichten in diesem Punkt weit auseinander. Es darf noch einmal auf die unterschiedlichen Angaben hinsichtlich des Glykogengehaltes der embryonalen Leber verwiesen werden, die nach KETTLER glykogenfrei, nach Claude BERNARD bis kurz vor der Geburt glykogenreich sein soll. Da auch von LIEBEGOTT und BRUNCK im Rahmen ihrer Beobachtungen Vergleichsuntersuchungen nicht oder nur in beschränktem Maße (LIEBEGOTT an foetalen und frühkindlichen Herzen) durchgeführt wurden, schien es durchaus angebracht, derartige Kontrolluntersuchungen an einem größeren Obduktionsgut vorzunehmen. Über sie soll im Folgenden berichtet werden.

III. Vergleichsuntersuchungen über den Glykogengehalt foetaler und frühkindlicher Organe

Die Untersuchungen wurden an sämtlichen innerhalb eines Zeitraumes von 5 Monaten sezierten Kindern bis zum Alter von $3\frac{1}{2}$ Jahren durchgeführt (siehe Tabelle). Untersucht wurden Leber, Nieren, Herz und Skelettmuskulatur (Musculus psoas). Aus jedem dieser Organe wurden kurz nach Beginn der Sektion kleine Stückchen entnommen und in 100%igem Äthylalkohol fixiert. Es wurde peinlich darauf geachtet, daß die Organe vorher nicht mit Wasser in Berührung kamen. Die Organstückchen wurden nach ausreichender Fixierung in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin, der Carminrotmethode nach BEST sowie der Jodmethode nach LANGHANS gefärbt. Die BESTsche Glykogenfärbung wurde in zwei Varianten durchgeführt, einmal ohne, einmal

werden. Einschränkend bemerkt werden muß hierzu jedoch, daß die Untersuchungen an alkoholfixierten Bauchspeicheldrüsen durchgeführt wurden, daher Färbungsmethoden zur Darstellung der Alpha- und Beta-Zellen nicht mehr durchführbar waren, das Verhältnis der Alpha-Zellen zu den Beta-Zellen des Inselapparates somit nicht bestimmt werden konnte.

TABELLE

Lfd.-Nr.	Sekt.-Nr.	Geschl.	Alter	Anatomische Diagnose	Zeit zw. Tod u. Sekt.
1	77/58	weibl.	totgeb.	Fruchtwasseraspiration	5 Tg.
2	107/58	weibl.	totgeb.	Fruchtwasseraspiration	56 Std.
3	157/58	männl.	totgeb.	Multiple Mißbildungen	56 Std.
4	205/58	weibl.	totgeb.	Fruchtwasseraspiration	30 Std.
5	78/58	weibl.	5 Std.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	46 Std.
6	121/58	weibl.	23 Std.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	66 Std.
7	108/58	männl.	1 Tg.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	17 Std.
8	193/58	weibl.	1 Tg.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	8 Std.
9	194/58	männl.	1 Tg.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	22 Std.
10	93/58	männl.	1 1/2 Tg.	Frühgeb., Fruchtwasseraspiration	39 Std.
11	188/58	männl.	1 1/2 Tg.	Frühgeb., geburtstraumatische Hirnschädigung	44 Std.
12	145/58	männl.	2 Tg.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	42 Std.
13	162/58	weibl.	8 Tg.	Frühgeb., foetale Erythroblastose, Kernikterus	47 Std.
14	136/58	weibl.	10 Tg.	Frühgeb., foetale Atelektasen, hyaline Membranen	29 Std.
15	89/58	männl.	10 Min.	Fruchtwasseraspiration	44 Std.
16	230/58	weibl.	1 Tg.	Anencephalus	35 Std.
17	154/58	männl.	2 Tg.	Fruchtwasseraspiration	33 Std.
18	192/58	männl.	5 Tg.	Foetale Erythroblastose, Kernikterus	40 Std.
19	98/58	männl.	16 Tg.	Angeborene Herzmißbildung, Aspiration	40 Std.
20	111/58	weibl.	3 Wo.	Aspiration mit fast vollständigen Atelektasen	37 Std.
21	141/58	männl.	1 1/2 Mo.	Pylorospasmus, Aspiration	20 Std.
22	84/58	weibl.	2 Mo.	Enteritis follicularis, hochgradige Dystrophie	31 Std.
23	122/58	männl.	2 Mo.	Bronchopneumonie, Meningitis purulenta	52 Std.
24	155/58	männl.	2 1/2 Mo.	Hirschsprungsche Krankheit, Dystrophie	23 Std.
25	117/58	männl.	2 1/2 Jhr.	Bronchopneumonie	12 Std.
26	94/58	weibl.	3 1/2 Jhr.	Sarkom der weichen Hirnhäute	32 Std.

mit vorherigem Überzug der Schnitte mit ca. 2%igem Celloidin, so daß gute Vergleichsmöglichkeiten hinsichtlich des Ausfalles der Methode gegeben waren. Es ließ sich hierbei feststellen, daß keine wesentlichen Unterschiede im Ausfall der Reaktion auftraten. Im übrigen wurde in allen Fällen die Glykogenfärbung nach BEST mit frisch bereiteter

Carminlösung durchgeführt. Die Iodreaktion nach LANGHANS gab gegenüber der BESTschen Färbung, infolge des geringen Kontrastes mit der Eigenfarbe des Organgewebes, weit weniger eindrucksvolle Bilder, so daß die Glykogenablagerungen in den einzelnen Organen allein an Hand der Methode nach BEST einwandfrei beurteilt werden konnten. Es ließen sich folgende Befunde erheben:

1. *Leber*: Unter den 26 untersuchten Fällen war das Organ 11 mal glykogenfrei. In 15 Fällen (knapp 58%) ließen sich mit der BESTschen Methode unterschiedlich intensive Glykogenablagerungen in den Epithelien nachweisen, davon in 5 Fällen spärlich und vorwiegend disseminiert, in 7 Fällen geringgradig und überwiegend acinozentral, in 3 Fällen in erheblichem Grade. In einem dieser Fälle (Nr. 19) war die Ablagerung ausgesprochen acinoperipher lokalisiert, in den beiden anderen Fällen (Nr. 4 und 17) diffus auf sämtliche Läppchenepithelien verteilt. Die Ablagerungen offenbarten sich in körniger und scholliger Form und ließen sich vereinzelt auch innerhalb der Kerne nachweisen.

2. *Nieren*: In 17 Fällen zeigten sich die untersuchten Organabschnitte glykogenfrei. In 9 Fällen (34,5%) konnte Glykogen in körniger Form in den Epithelien der Markkanälchen, vorwiegend in deren lumennahen Abschnitten, vereinzelt auch innerhalb der Lumina nachgewiesen werden. In 5 dieser 9 Fälle betraf die Ablagerung nur einzelne wenige Markkanälchen, während in den restlichen 4 Fällen die überwiegende Zahl der Kanälchen betroffen war (Nr. 2, 6, 7 und 8). Meist erwiesen sich dabei sämtliche Epithelien des Kanälchenquerschnittes befallen. In den Epithelien der Haupt- und Schaltstücke war Glykogen niemals nachzuweisen.

3. *Herz*: 7 der 26 Kontrollfälle erwiesen sich bei der Methode nach BEST glykogenfrei, 19 mal (73%) konnte Glykogen in den regelmäßig aus dem linken Ventrikel entnommenen Organstückchen nachgewiesen werden. Die Ablagerungen stellten sich in körniger und scholliger Form dar und ließen sich häufig auch zwischen den Muskelfasern innerhalb des Interstitiums feststellen. Hinsichtlich der Intensität der Ablagerungen bestanden erhebliche Schwankungen. In 8 Fällen fanden sich nur spärliche Glykogenmengen. In den übrigen 11 Fällen war die Menge des abgelagerten Glykogens wesentlich reichlicher, davon in 2 Fällen (Nr. 11 und 13) in erheblicher Menge diffus über den gesamten Organ-

schnitt verteilt. In allen übrigen Fällen wechselten glykogenfreie Abschnitte mit Bezirken mit Glykogenablagerungen ab. Fast regelmäßig ließ sich dabei — auch in den Fällen mit spärlicher Glykogenablagerung — eine deutliche Bevorzugung der endokardnahen Muskelabschnitte, insbesondere der Trabekel und Papillarmuskeln feststellen.

4. *Skelettmuskulatur*: Untersucht wurde in allen Fällen ein etwa 1 cm langes Stück aus dem linken Musculus psoas. In 9 Fällen erwies sich das untersuchte Muskelstück glykogenfrei. In 17 Fällen (ca. 65%) konnte Glykogen teils herdförmig lokalisiert, teils diffus über den gesamten Muskelabschnitt verteilt, in körniger und scholliger Form nachgewiesen werden. Wie in der Herzmuskulatur bestanden erhebliche Schwankungen hinsichtlich der Intensität der abgelagerten Glykogenmengen. In 7 Fällen fanden sich nur spärliche Anhäufungen, vorwiegend innerhalb der Muskelfasern. In den restlichen 10 Fällen ließen sich wesentlich reichlichere Glykogenmengen nachweisen, wobei häufig auch das interstitielle Bindegewebe, bisweilen in stärkerem Grade als die Muskelfasern, Ablagerungen aufwies. In 2 dieser 10 Fälle (Nr. 3 und 4) erreichte die Menge des abgelagerten Glykogens ausgesprochen erhebliche Grade, wobei neben den Interstitien nahezu sämtliche Muskelfasern befallen waren.

IV. Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Vor einer Diskussion der erhobenen Befunde ist zunächst auf die kritischen Einwände einzugehen, die gegenüber der BESTschen Methode zur Glykogendarstellung im histologischen Schnitt bestehen. Bekanntlich ergaben sich diese Einwände auf Grund der nach EGEROTT erheblichen Diskrepanz zwischen dem nach BEST geschätzten und dem chemisch exakt festgestellten Glykogengehalt. Wenn dem auch andere Autoren (POPPER und WOZASEK) widersprachen, so wird man im Rahmen der erhobenen Befunde vor allem hinsichtlich der angegebenen Intensität des abgelagerten Glykogens zweifellos gewisse, zum Teil wohl auch subjektiv bedingte Fehlerquellen einzukalkulieren haben. Daneben dürfte auch im Hinblick auf die negativen Befunde Vorsicht am Platze sein, da bekanntlich verschiedenartige Prozesse zu einem Glykogenschwund, vor allem in der Leber, führen können. Bei den vorliegenden, an foetalen und frühkindlichen Organen durchgeführten Untersuchungen werden in diesem Zusammenhang insbesondere Inanition, O₂-mangel und Intoxikationen zu berücksichtigen sein. Hinsichtlich des früher

stark in Rechnung gesetzten postmortalen Glykogenschwundes gehen die Ansichten heute dahin, daß dessen Ausmaß zweifellos überschätzt wurde und wahrscheinlich nur von untergeordneter Bedeutung ist. Diesen Faktor wird man daher unberücksichtigt lassen können, zumal sich auch am vorliegenden Material der Nachweis führen ließ, daß in Fällen mit langen Zwischenräumen zwischen Tod und Sektion noch Glykogen in den untersuchten Organen festzustellen war (zum Beispiel im Falle 1, einem bereits intrauterin 5 Tage vor der Geburt abgestorbenen Foeten).

Bei einer Auswertung der erhobenen Befunde unter diesen Gesichtspunkten wäre demnach zunächst hinsichtlich der in den Lebern festgestellten Glykogenablagerungen zu sagen, daß der in mehr als der Hälfte der Fälle (58%) geführte Glykogennachweis zweifellos darauf schließen läßt, daß in der foetalen und frühkindlichen Leber in jedem Fall mit Glykogenanreicherungen zu rechnen ist. Diese Aussage erscheint umso berechtigter, als sich unter den 11 negativen Fällen 2 Fälle mit schwerer Inanition (Nr. 22 und 24) befanden, weiterhin 6 Fälle, für die ante mortem ein ausgeprägter O₂-mangel angenommen werden muß (5 Fälle mit hyalinen Membranen der Lungen, 1 Fall mit Bronchopneumonie und Pleuraempyem bei Pertussis). Es würden also nur 3 Fälle verbleiben (Nr. 3, 11 und 16), bei denen von den zum Tode führenden Erkrankungen nicht bekannt ist, daß sie zu einem Glykogenschwund in der Leber führen. Zu beachten bleibt in diesem Zusammenhang ferner noch die Tatsache, daß in den Fällen mit stärkerer Glykogenablagerung diese in 60% mehr oder minder deutlich die Epithelien der Acinuszentren bevorzugte, was nach verschiedenen Autoren (CLARA, PFUHL, EGER und KLÄRNER u. a.) der physiologische Zustand sein soll. Aus diesem Grunde kann angenommen werden, daß die normale foetale und frühkindliche Leber, von Ausnahmen abgesehen, in der Regel glykogenhaltig ist. Die Diagnose einer krankhaften Glykogenanreicherung bzw. einer Glykogenspeicherung kann daher allein von der Menge des abgelagerten Glykogens abhängig gemacht werden. Bei einem diesbezüglichen Vergleich der Kontrollfälle mit den beiden beschriebenen, als Glykogenose aufgefaßten Beobachtungen ergibt sich nun, daß in diesen beiden Fällen eine so hochgradige Glykogenanhäufung bestand, wie sie in den Kontrollfällen niemals nachzuweisen war (Abb. 1 und 2). Die diffuse, über das gesamte Lappchen verteilte Ablagerung wird man dagegen nur in beschränk-

tem Umfang als kennzeichnend verwerten können, da diese auch in zwei der Kontrollfälle mit den stärksten Glykogenablagerungen (Nr. 4 und 17), einer Totgeburt und einem 2 Tage post partum an einer Fruchtwasser-aspiration verstorbenen Säugling nachzuweisen war, wenn auch in weit geringerem Grade. Insgesamt gesehen, muß demnach die Kenntnis des foetalen und frühkindlichen Leberbildes bei der Glykogenfärbung nach BEST als unbedingte Voraussetzung für die Diagnosestellung einer Glykogenspeicherung gefordert werden.

Was die in den Nieren erhobenen Glykogenbefunde betrifft, so muß die in gut ¹/₃ der Kontrollfälle festgestellte, ausschließlich auf die Epithelien der Markkanälchen beschränkte Glykogenablagerung als ein bemerkenswerter Befund konstatiert werden (Abb. 3). Wie erwähnt, haben LIEBEGOTT und BRUNCK völlig identische Glykogenablagerungen in ihren Fällen foetaler Glykogenose beschrieben und als krankhafte Glykogenspeicherung aufgefaßt. Auch die in dieser Arbeit ausführlich dargestellten gleichartigen beiden Fälle zeigten eine elektiv auf die Markkanälchenepithelien beschränkte Glykogenanhäufung. Unter Berücksichtigung der aus den Vergleichsuntersuchungen resultierenden Befunde wird man sich daher fragen müssen, ob diese Ablagerungen als krankhaft und als diagnostisch verwertbar angesehen werden können. Auffallend ist, daß es sich bei den Kontrollfällen, die die Glykogenablagerungen in den Markkanälchenepithelien aufwiesen, fast ausschließlich um nur wenige Tage alt gewordene Frühgeburten handelte (7 der insgesamt 9 Fälle). Ein weiterer Fall betrifft eine Totgeburt, von der nicht genau eruiert werden konnte, ob es eine frühgeborene Totgeburt war. Damit würde nur ein einziger Fall übrig bleiben, bei dem die in den Markkanälchen festgestellten Glykogenablagerungen mit Sicherheit keine Frühgeburt betreffen, nämlich ein termingerecht geborenes und 4 Wochen alt gewordenes Kind mit einem schweren congenitalen Herzvitium in Form einer Pulmonalatresie. Diese ausgesprochene Frühgeburtenbevorzugung, die auch dadurch zum Ausdruck kommt, daß nur 3 der insgesamt 10 Frühgeburten des Kontrollgutes diese Glykogenablagerungen vermissen ließen, legt somit den Schluß nahe, daß die Glykogenablagerung in den Epithelien der Markkanälchen als eine für Frühgeburten charakteristische physiologische Erscheinung zu werten ist. Das würde bedeuten, daß diese Ablagerungen keineswegs als pathognostisch für eine foetale von GIERKEsche Glykogenose angesehen werden können, sofern es sich dabei um Frühgeburten

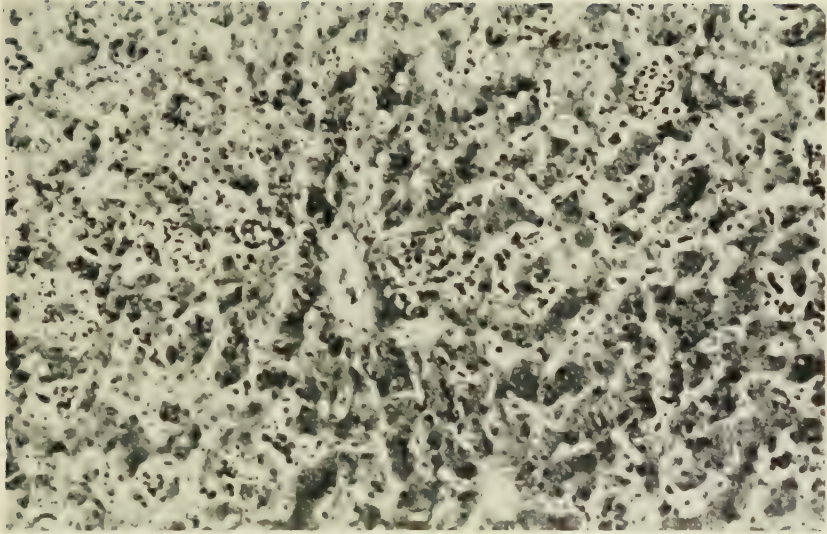


Abb. 1: Körnig-schollige Glykogenablagerungen in fast allen Leberepithelien (Fall 1 der Arbeit: „foetale Glykogenose“). Paraffin, Carminfärbung nach BEST, mittl. Vergr.

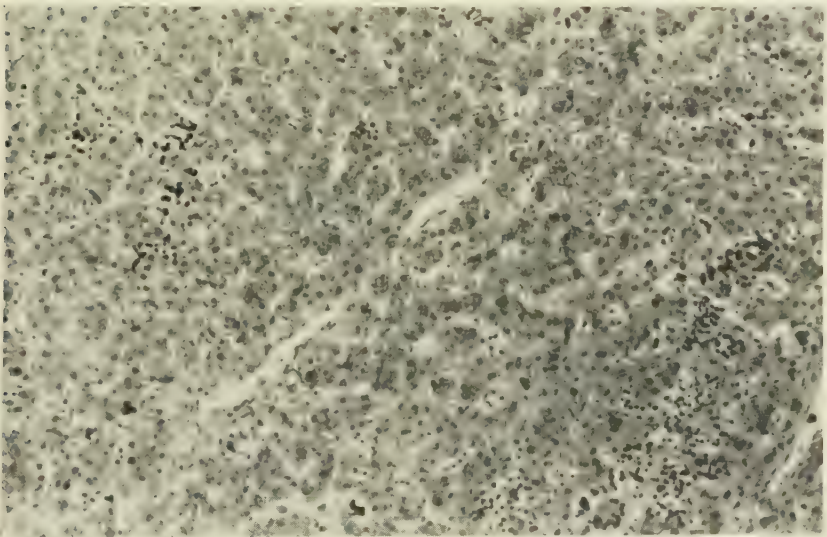


Abb. 2: Feinkörnige Glykogenablagerungen in wesentlich geringerer Intensität überwiegend in den acinozentralen Epithelien (Kontrollfall Nr. 17). Paraffin, Carminfärbung nach BEST, mittl. Vergr.

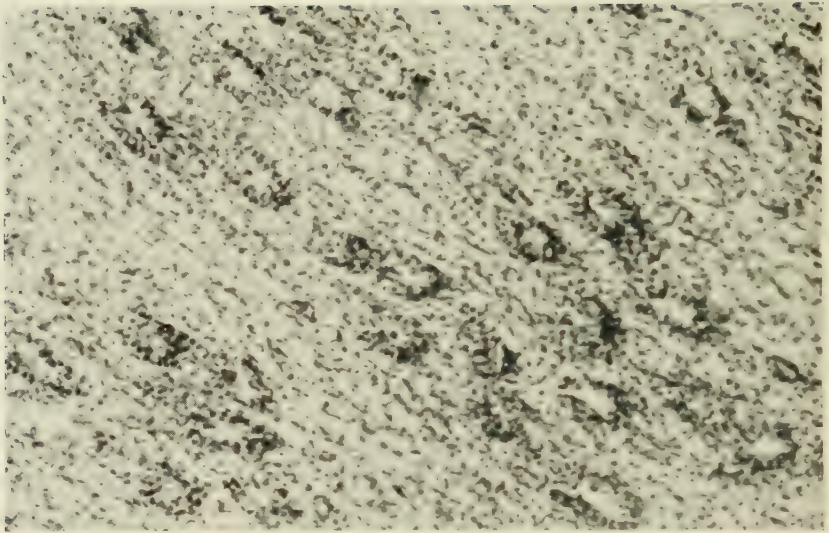


Abb. 3: Körnig-schollige Glykogenablagerungen in den Epithelien der Markkanälchen der Nieren (Fall 1 der Arbeit). Paraffin, Carminfärbung nach BEST, mittl. Vergr.

handelt. Das ist aber nun in den Fällen LIEBEGOTTs sowie in den beiden in dieser Arbeit beschriebenen Fällen mit Sicherheit der Fall. Da schließlich auch hinsichtlich der Menge des abgelagerten Glykogens einzelne Kontrollfälle gegenüber den Ablagerungen bei den beiden Fällen mit Glykogenose nicht oder nur wenig zurückstanden, kann — insgesamt betrachtet — eine in den Markkanälchenepithelien der Nieren nachweisbare Glykogenanhäufung weder als diagnostisch verwertbar noch als charakteristisch für eine totale Glykogenspeicherung im Sinne der von GIERKESchen Erkrankung bezeichnet werden.

Zur Frage des Glykogengehaltes der Herzmuskulatur wäre zu sagen, daß dieses Organ dasjenige mit der geringsten Zahl negativer Befunde ist. Nur in 7 Fällen wurde der untersuchte Abschnitt aus dem linken Ventrikel frei von Glykogen gefunden. Diese Feststellung muß insofern mit einer gewissen Überraschung vermerkt werden, als die postmortale Glykogenolyse in der Herzmuskulatur wesentlich rascher vor sich gehen soll als beim Leberglykogen (BERBLINGER) und ferner nach anderen Autoren (GRUNKE und Mitarbeiter) der Glykogengehalt des Herzmuskels infolge postmortaler Kontraktionen schon eine Minute nach

dem Tod um 90% abgenommen haben kann. Man muß daraus schließen, daß zumindest bei Foeten und reifen Neugeborenen diese postmortale Glykogenolyse im Herzen von nicht so entscheidender Bedeutung sein dürfte. Ob dies damit in Zusammenhang gebracht werden kann, daß der Glykogengehalt in Säuglingsherzen von BLUME bedeutend größer als in Erwachsenenherzen gefunden wurde, muß dahingestellt bleiben. Immerhin wird man die erhobenen Befunde als eine Bestätigung der auf chemischen Analysen basierenden Untersuchungen BLUMEs ansehen können. Hingegen kann die Ansicht LIEBEGOTTs, „daß der Gehalt der Herzmuskulatur an Glykogen im umgekehrten Verhältnis zum Alter der Foeten steht“, an Hand der vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden, da sich unter den 4 Fällen mit stärkster Glykogenablagerung 2 Säuglinge befinden, die immerhin 4 und 8 Wochen alt geworden sind, wobei noch besonders zu vermerken ist, daß es sich bei dem 8 Wochen alt gewordenen Säugling um eine schwere Dystrophie handelte; das würde eventuell darauf hinweisen, daß Inanitionen den Glykogengehalt des Herzens möglicherweise weit weniger beeinflussen als den der Leber. Was die Lokalisation des abgelagerten Glykogens betrifft, so ergaben die Untersuchungen eine auffallende Bevorzugung der endokardnahen Abschnitte, insbesondere der Trabekelmuskulatur und Papillarmuskeln. Gleiches hat auch LIEBEGOTT festgestellt. Was schließlich die Menge des angehäuften Glykogens angeht, so ließ sich feststellen, daß dieses in zwei Fällen, einem 1½ Tage alt gewordenen Säugling mit einer Oberarmfraktur und einer schweren geburts-traumatischen Hirnschädigung, sowie einem 8 Tage alt gewordenen Säugling mit foetaler Erythroblastose bei Rh-Unverträglichkeit, mengenmäßig den Glykogenablagerungen bei den beiden Speicherungs-fällen nur wenig nachstand (Abb. 4 und 5). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß einer der beiden glykogenreichen Kontrollfälle eine Rh-bedingte Erythroblastose darstellte und in diesem Fall eine foetale Glykogenose — wenn auch nur auf das Herz beschränkt — ohne Kenntnis der Kontrollbefunde wahrscheinlich angenommen worden wäre. Es dürfte hieraus zu ersehen sein, daß bei Foeten und reifen Neugeborenen die Diagnose einer von GIERKEschen Glykogenose bei Nachweis reichlicher Glykogenanhäufungen allein im Herzen nur mit größter Zurückhaltung gestellt und ganz besonders vom Glykogengehalt der übrigen Organe abhängig gemacht werden sollte.

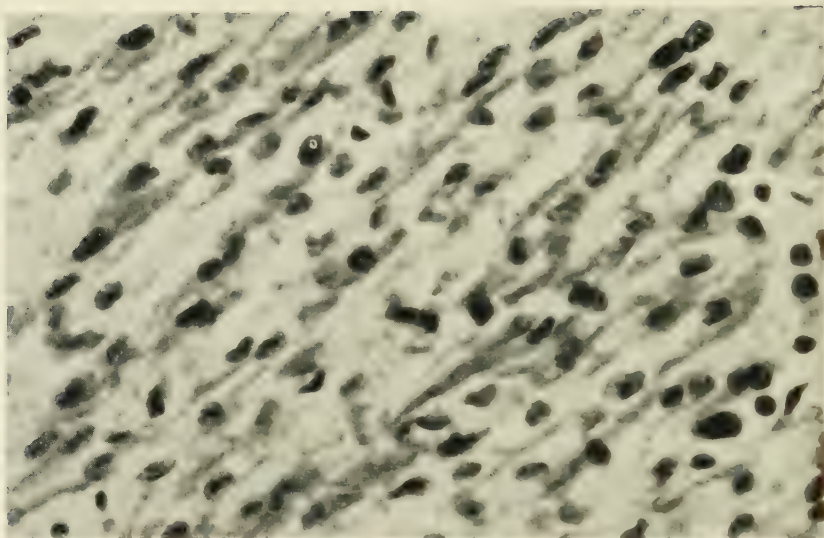


Abb. 4: Erhebliche Glykogenablagerungen in den Herzmuskelfasern bei Fall 1 (im Bild befallene Muskelfasern dunkel angefärbt). Paraffin, Carminfärbung nach BEST, starke Vergr.

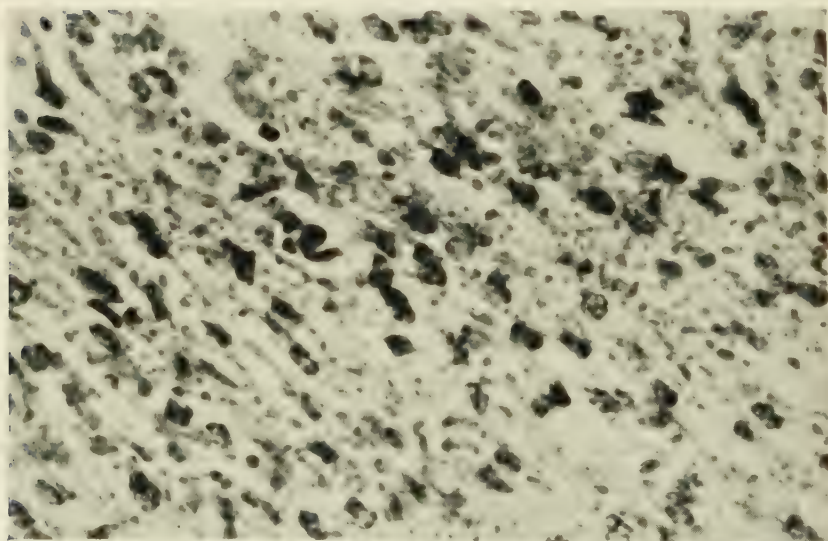


Abb. 5: Reichlich körnig-schollige Glykogenablagerungen in den Herzmuskelfasern und in den Interstitien (Kontrollfall 11). Paraffin, Carminfärbung nach BEST, starke Vergr.

Gleichartige Überlegungen müssen hinsichtlich der an der Skelettmuskulatur erhobenen Befunde geltend gemacht werden, nachdem sie mit positiven Befunden zahlenmäßig nur wenig hinter der Herzmuskulatur rangiert (17 positive Fälle gegenüber 19 positiven Herzfällen) und auch im Hinblick auf die Menge des abgelagerten Glykogens in einzelnen Fällen — auffallenderweise handelt es sich um Totgeburten — Bilder darbietet, die bei einem Vergleich mit der Menge und Verteilung des in den beiden Speicherungsfällen vorgefundenen Glykogens kaum schlechter abschneiden. Es ist also auch hier größte Reserve geboten, wenn es gilt, bei reichlichen diffusen Glykogenanhäufungen in der Skelettmuskulatur sich diagnostisch festzulegen und zu entscheiden, ob es sich um eine krankhafte Speicherung handelt oder nicht.

Die Kontrolluntersuchungen weisen somit — insgesamt betrachtet — darauf hin, daß Glykogen in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur foetaler und frühkindlicher Individuen häufig nachzuweisen ist, daß ferner auch die Nieren glykogenhaltig gefunden werden können, daß die elektiv auf die Markkanälchenepithelien beschränkten Glykogenablagerungen in diesem Organ jedoch offensichtlich eine nur bei Frühgeburten nachweisbare Erscheinung sind. Die Untersuchungen können aus diesem Grunde als eine Bestätigung derjenigen der eingangs zitierten Feststellungen (Claude BERNARD, SIEGMUND) angesehen werden, die besagen, daß in embryonalen Geweben Glykogen in besonderem Maße angehäuft und — wie aus den Untersuchungen geschlossen werden kann — anscheinend auch post partum noch einige Zeit nachweisbar ist. Diese Ansicht ist umsomehr wahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß in einem Teil der »negativen Fälle« ein echter, durch die zum Tode führenden Krankheiten bedingter Glykogenschwund vorgelegen haben kann, so daß der Prozentsatz der positiven Fälle wahrscheinlich noch wesentlich höher zu veranschlagen sein dürfte. Unter solchen Umständen ist naturgemäß die Frage naheliegend, ob und inwieweit der Nachweis erheblicherer Glykogenmengen in den Organen (insbesondere in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur) von wenige Stunden oder Tage alt gewordenen Früh- und Normalgeburten überhaupt dazu berechtigt, von einer krankhaften Glykogenspeicherung zu sprechen, ob vielmehr in solchen Fällen nicht ebenso gut anzunehmen ist, daß es sich hier lediglich um einen verzögerten postnatalen Abbau des embryonal in reichlichen Mengen vorhandenen Glykogens handelt. Für die Annahme eines »verzögerten

postnatalen Glykogenabbaues“ würde die Tatsache sprechen, daß einerseits die in den „Speicherungsstätten“ nachgewiesenen Glykogenablagerungen in Herz- und Skelettmuskulatur auch in etwa gleicher Intensität bei einigen der Kontrollfälle festzustellen waren, daß andererseits die in den Nieren nachgewiesenen Glykogenablagerungen nicht im Sinne einer Speicherung gewertet werden können, da sie — wie betont — auch bei Kontrollfällen häufig vorkamen und offensichtlich als eine für Frühgeburten physiologische Erscheinung angesehen werden müssen; da damit die für alle bisher beobachteten Fälle angenommene Nierenbeteiligung entfällt, muß — in Anbetracht des häufigen Nierenbefalls im Rahmen der Glykogenose des späteren Kindesalters — die Deutung der in den anderen Organen nachgewiesenen Glykogenablagerungen im Sinne von Speichierungen zumindest ebenfalls fragwürdig erscheinen. Die Annahme einer krankhaften Glykogenspeicherung könnte sich demgegenüber darauf gründen, daß einmal die in der Leber der beiden als foetale Glykogenose gedeuteten Fälle vorgetundenen Glykogenablagerungen sich mengenmäßig eindeutig von denen der Kontrollfälle unterschieden; sie waren in diesem Organ so massiv, daß sie schon optisch als Speichierungen imponierten. Andererseits ist zu diesem Punkt noch zu bemerken, daß in den Kontrollfällen mit den stärksten Ablagerungen diese immer nur in einem der untersuchten Organe (entweder Leber oder Herz oder Skelettmuskulatur) nachweisbar waren, hingegen auf diese Organe in annähernd gleicher Intensität verteilte Glykogenablagerungen sich — so wie bei den „Speicherungsstätten“ — in keinem der Kontrollfälle feststellen ließen. Ob jedoch diese letztgenannten Befunde allein genügen, um eine krankhafte Glykogenspeicherung gesichert erscheinen zu lassen, muß dahingestellt bleiben. Die Schwierigkeiten in der Beurteilung dieser Frage werden noch dadurch erhöht, daß sich unter den Kontrollfällen zwei Fälle mit Rh-bedingter foetaler Erythroblastose fanden (Nr. 13 und 18), bei denen in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur nur sehr spärliche Glykogenablagerungen nachweisbar waren, so daß auch hinsichtlich der besonders von LIEBEGOTT und BRUNCK propagierten Rückführbarkeit der foetalen Glykogenose auf Rh-bedingte foetale Erythroblastosen erhebliche Bedenken auftauchen, damit aber auch die Existenz einer foetalen Glykogenose wiederum problematisch erscheint.

Zusammengefaßt wäre auf Grund der durchgeführten Untersuchungen sowie der aus diesen gewonnenen Erkenntnisse zu sagen, daß über den Durchschnitt hinausgehende Glykogenablagerungen in Fällen foetaler Erythroblastose vor allem in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur vorgefunden werden können, daß deren Zuordnung zum Krankheitsbild der von GIERKEschen Glykogenose jedoch nicht gesichert erscheint.

V. Zusammenfassung

Die Arbeit befaßt sich mit histo-chemischen Untersuchungen über den Glykogengehalt von Leber, Herz, Skelettmuskulatur und Nieren foetaler und frühkindlicher Individuen. Die Untersuchungen wurden an einem unausgewählten Obduktionsgut durchgeführt. Sie ergaben unbeschadet der großen Wahrscheinlichkeit eines echten prämortalen Glykogenschwundes, daß Glykogen in den genannten Organen, vor allem in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur, außerordentlich häufig nachzuweisen ist, wobei die Intensität des abgelagerten Glykogens erheblichen Schwankungen unterliegen kann. Glykogenablagerungen in den Nieren sind nach den Untersuchungen hingegen seltener, finden sich ausschließlich in den Epithelien der Markkanälchen und müssen als eine für Frühgeburten physiologische Erscheinung gewertet werden. Die Untersuchungsergebnisse können als eine Bestätigung derjenigen Feststellungen aus früherer Zeit angesehen werden, die besagen, daß Glykogen in embryonalen Geweben in besonderem Maße angehäuft ist.

Die sogenannte foetale Glykogenose (LIEBEGOTT, BRUNCK), wie sie bisher vereinzelt bei Fällen Rh-bedingter foetaler Erythroblastose beschrieben und auf diese zurückgeführt wurde, kann nach den durchgeführten Untersuchungen nicht als eindeutig erwiesen angesehen werden. Diese Ansicht stützt sich einerseits auf zwei ähnlich gelagerte, in der Arbeit eingangs dargestellte Fälle foetaler Erythroblastose, bei denen lediglich die in der Leber festgestellten Glykogenablagerungen die der Kontrolluntersuchungen in der Intensität übertrafen, andererseits auf zwei weitere Fälle foetaler Erythroblastosen, bei denen vermehrte Glykogenablagerungen in denselben Organen nicht nachzuweisen waren. Es wird die Frage zur Debatte gestellt, ob vermehrte Glykogenablagerungen in den Organen bei foetaler Erythroblastose nicht lediglich Ausdruck einer verzögerten postnatalen Glykogenolyse sein können, ohne mit einer krankhaften Speicherung im Sinne der von GIERKEschen Glykogenose etwas zu tun zu haben.

LITERATUR

1. BERBLINGER, W.: Beitr. path. Anat. 53, 155 (1912).
2. BERNARD, C.: Lecons sur le Physiol. et Path. du Syst. nerveux. T. I., Paris, 1858.
3. BLUME, H.: Beitr. path. Anat. 93, 20 (1934).
4. BRUNCK, J.: Beitr. path. Anat. 111, 445 (1951).
5. CLARA, M.: Z. mikrosk. anat. Forsch., Leipzig, 31, 193 (1932).
6. EGER, W.: Virch. Arch. 309, 607 (1942).
7. EGER, W. u. KLÄRNER, C.: Virch. Arch. 315, 135 (1948).
8. von GIERKE, E.: Beitr. path. Anat., 82, 497 (1929).
9. GRAFE, E.: Hdb. Inn. Med. VII/2, 351 (1955), Springer Verlag, 4. Aufl.
10. GRUNKE, W., SCHUMANN, H. u. BÖHM, H.: Z. exper. Med. 103, 117 (1938).
11. KETTLER, L. H.: In Kaufmann, Lehrb. spez. path. Anat. II/2, 992 (1958).
12. LIEBEGOTT, G.: Beitr. path. Anat. 101, 319 (1938).
13. PFUHL, W.: In Möllendorffs Hdb. mikrosk. Anat. V/2, 235 (1932).
14. POPPER, H. u. WOZASEK, O.: Virch. Arch. 288, 673 (1933).
15. RÖSSE, R. u. ROULET, F.: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer (1932).
16. SIEGMUND, H.: Verh. dtsch. pathol. Ges. 1938, 188.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen Herrn Prof. Dr. med. E. Müller für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit ergebenst zu danken.

Herrn Dr. med. H. Schmidt danke ich herzlich für die Förderung bei der Durchführung der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	3
II. Untersuchungsbefunde von zwei Fällen foetaler Glykogenose	5
III. Vergleichsuntersuchungen über den Glykogengehalt foetaler und frühkindlicher Organe	9
IV. Besprechung der Untersuchungsergebnisse	12
V. Zusammenfassung	21

LEBENS LAUF

Am 23. 1. 1925 wurde ich als siebtes Kind des Reisbauern Larm Yune und dessen Ehefrau Grace geb. Lai in Kaneohe, Oahu geboren. An meinem Geburtsort besuchte ich die Elementarschule bis zur 8. Klasse, um dann in die dortige Oberschule überzuwechseln.

Nach Abschluß der Schulbildung 1942 arbeitete ich im Büro einer Bau-firma bis 1945. Anschließend leistete ich bis 1948 meinen Wehrdienst ab. 1948 begann ich an der Universität Hawaii das Studium der Zoologie, das ich 1952 mit dem »Bachelor of Arts« abschloß. Im gleichen Jahr kam ich nach Deutschland, um in München das Medizinstudium zu be-ginnen. An der gleichen Universität bestand ich 1954 das Physikum. Das klinische Studium absolvierte ich an der Universität in Erlangen, das ich 1957 mit dem Staatsexamen abschloß. In der Folgezeit arbeitete ich am hiesigen Pathologischen Institut an meiner Doktorarbeit.